

# Síndrome icterico, 2a. parte\*

## Fisiopatología de la ictericia

Dr. Jorge Ocaranza M.§

Cuando el metabolismo normal de los pigmentos biliares se altera, se favorece la acumulación de la bilirrubina en la sangre y en los tejidos, condicionándose así la aparición de ictericia. Esta alteración, obviamente, puede deberse a un sinnúmero de alteraciones patológicas que pueden producirse en las distintas fases del metabolismo de los pigmentos biliares. Para abordar la fisiopatología de la ictericia considero necesario señalar, en primer lugar, su clasificación, la cual no es sencilla, ya que son múltiples las causas que la condicionan, hecho que ha favorecido la aparición de numerosas clasificaciones que para lo único que han servido es para hacer confuso el estudio de la ictericia.

Cabe señalar que no existe ninguna clasificación que por sí sola satisfaga las exigencias de los hepatólogos; sin embargo, en mi opinión la más completa y didáctica es la clasificación fisiopatológica de Arias y colaboradores, realizada sobre las bases de la naturaleza predominante del pigmento en sangre y es la que sigue:

### I. Hiperbilirrubinemia no conjugada

La producen fundamentalmente, como se señaló en la clasificación, tres grandes grupos fisiopatogénicos: exceso de producción, captación hepática disminuida y defecto en la conjugación. Cabe agregar que en el recién nacido, la formación de bilirrubina no conjugada en vías biliares e intestino, puede ser otro mecanismo que participe en la hi-

perbilirrubinemia no conjugada, que se lleve a cabo a través de la presencia de beta-glucuronidasa, ya sea de origen bacteriano o no bacteriano (biliar), y que tiene la particularidad de desconjugar la bilirrubina conjugada a bilirrubina no conjugada, y por lo tanto, la facilidad de que ésta se absorba a través de la vía biliar e intestinal, elevándose así sus niveles en sangre.

#### A. Exceso de formación de bilirrubina

La producción de bilirrubina aumentada puede deberse a hemólisis intravascular o extravascular o por orígenes distintos de los eritrocitos caducos (eritropoyesis inefectiva). Al aceptar que cualquier causa de hemólisis o eritropoyesis inefectiva puede producir esta ictericia, es indiscutible que las posibilidades diagnósticas son considerables. Habitualmente los desórdenes hemolíticos se manifiestan por: anemia, reticulocitosis, saturación de hemoglobina sérica, proliferación eritoblástica en la médula ósea y varios cambios morfológicos en sangre periférica (esferocitosis, macrocitosis, etc.). Las hemólisis compensadas no evolucionan con anemia, pero tienen otros cambios con sobrevida reducida de los eritrocitos. Recordar que la sobrevida de los eritrocitos puede ser normal si la bilirrubina procede de los eritrocitos inmaduros y de sus precursores (véase el capítulo de Metabolismo de los pigmentos biliares). La hemólisis en pacientes con hígado sano evoluciona habitualmente con hiperbilirrubinemias moderadas, alrededor de 4 a 5 mg por 100 ml (fig. 9). Sin embargo, en ocasiones su magnitud guarda relación con el grado de hemólisis.

#### B. Captación hepática disminuida

En este tipo de ictericias, como su nombre lo indica, el mecanismo íntimo de pro-

\* La primera parte de este Tema Monográfico apareció en el número de noviembre de la Revista de la Facultad de Medicina.

§ Gastroenterólogo, I.N.N.

**Fig. 8 Clasificación de las ictericias Arias, Lewis y Mahoney**

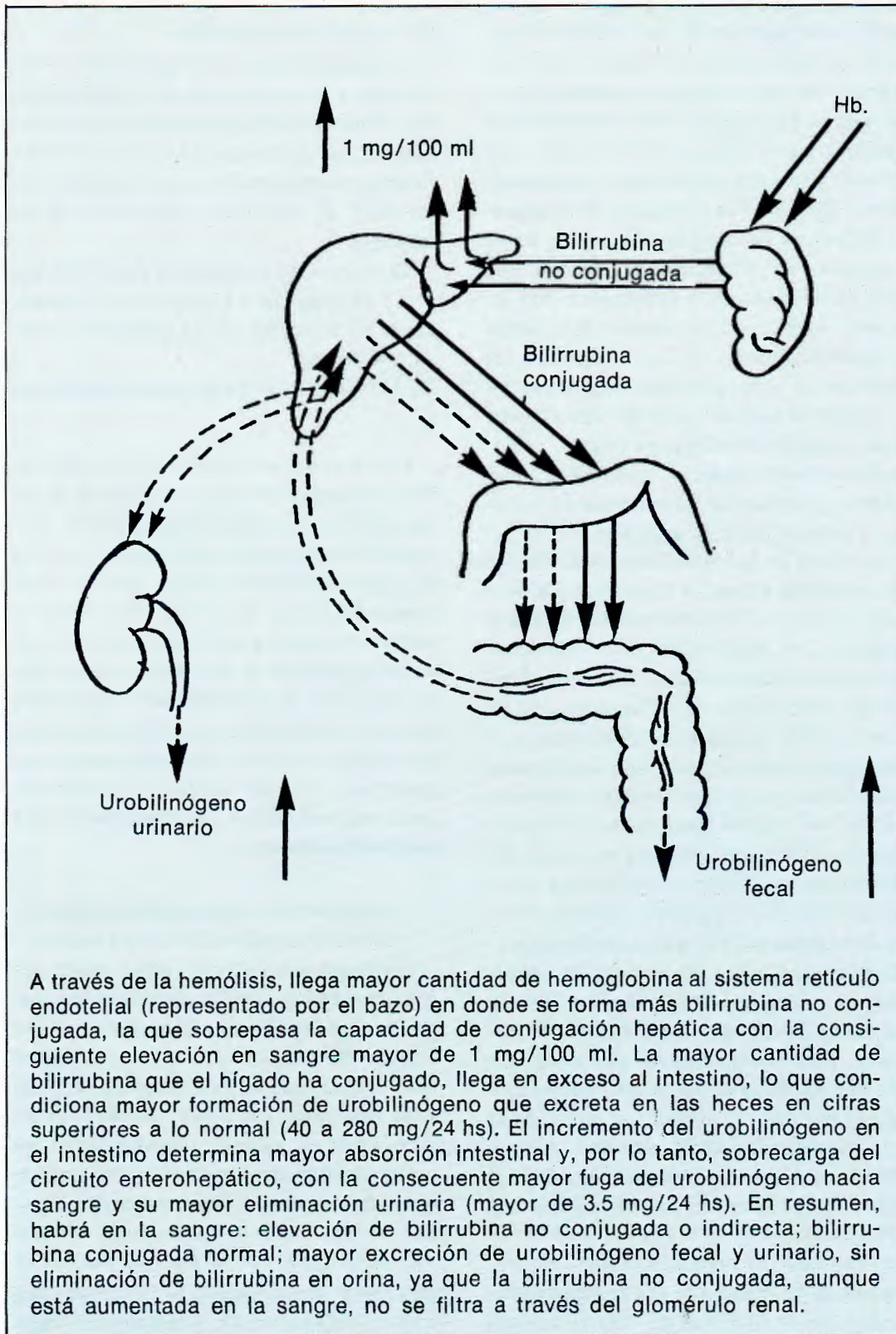
- I. *Hiperbilirrubinemia no conjugada*
  - A. Exceso de formación
    1. Hemólisis intra y extravascular
    2. Eritropoyesis deficiente
  - B. Captación hepática deficiente
    1. Síndrome de Gilbert
    2. Drogas
  - C. Defecto de conjugación
    1. Síndrome de Gilbert
    2. "Ictericia fisiológica"
    3. Crigler-Najjar
    4. Familiar transitoria del recién nacido (síndrome de Lucey Driscoll)
    5. "Por leche materna"
- II. *Hiperbilirrubinemia conjugada*
  - A. Excreción hepática alterada
    1. Desórdenes hereditarios
      - a. Dubbin-Johnson-Rotor
      - b. Colestasis intrahepática recurrente
      - c. Colestasis del embarazo
    2. Desórdenes adquiridos
      - a. Lesión hepatocelular
      - b. Colestasis intrahepática
  - B. Obstrucción biliar extrahepática
    1. Cálculos
    2. Tumores
    3. Otras

ducción está en relación a la alteración en el transporte de la bilirrubina, del plasma hacia el sitio de conjugación del hepatocito. Se presenta en las ictericias por administración de ácido flabaspídico (antiparasitario), novobiocina, rifamicina y agentes colecistográficos. También es posible que este mecanismo participe en la génesis de la ictericia en el síndrome de Gilbert. Estos fármacos desplazan a la bilirrubina y a la bromosulfaleína de los sitios de unión intracelular con

las proteínas Y y Z.

El síndrome de Gilbert, también denominado disfunción hepática constitucional, ictericia juvenil idiopática e ictericia familiar no hemolítica, es un desorden común en todos los grupos de población, suele iniciarse en la infancia y en la juventud, con ictericia fluctuante a través de los años y exacerbada por enfermedades intercurrentes, inanición, fatiga, ingestión alcohólica, etcétera.

**Fig. 9 Hiperbilirrubinemia no conjugada**  
Exceso de producción



A pesar de múltiples estudios de investigación, su fisiopatogenia permanece incierta, ya que, no sólo se ha demostrado que la glucoronil transferasa se encuentra disminuida, sino también se ha certificado que existe un defecto en la captación de la bilirrubina, sin que se haya puntualizado el papel exacto que juega en este mecanismo la ligandina y la proteína Z. Cabe señalar que en estos pacientes las pruebas de funcionamiento hepático son normales. El síndrome de Gilbert es de naturaleza benigna, no es progresivo, no se asocia a hepatopatía crónica activa o cirrosis y se transmite con un carácter hereditario autosómico dominante. Independientemente de la patogénesis, el síndrome se diagnostica por encontrar en la sangre: elevación de la bilirrubina indirecta, ausencia de bilirrubina directa, disminución del urobilinógeno, tanto fecal como urinario, pruebas de funcionamiento hepático y biopsia hepática normales.

En virtud de que el síndrome de Gilbert es una condición benigna y la anormalidad sólo consiste en hiperbilirrubinemia no conjugada fluctuante, el diagnóstico debe efectuarse por exclusión. Sin embargo, su manejo diagnóstico debe incluir: 1) Cuantificación de la actividad de la glucoronil transferasa en el parénquima hepático, obtenida por biopsia, tomando en cuenta que las cifras normales son de 540 a 1,660 microgramos de bilirrubina conjugada, por gramo y por hora. En el síndrome de Gilbert se encuentran cifras menores de 500 microgramos/gramo/hora. 2) Determinación del efecto del fenobarbital sobre los niveles plasmáticos de bilirrubina no conjugada. Se administran 180 mg por día en dosis fraccionadas durante dos semanas, pudiéndose observar que en el Gilbert hay un descenso de la bilirrubinemia a cifras normales. 3) Evaluar el efecto de la dieta hipocalórica (400 calorías) durante 24 horas sobre la hiperbilirrubinemia. En el Gilbert se observa incremento de más del 200%, en cambio, en el normal la elevación no sobrepasa los niveles normales. Recientemente se ha informado que la hiperbilirrubinemia en el síndrome de Gilbert también

disminuye con la administración de ácido nicotínico, por lo que también tiene valor diagnóstico.

### C. Defecto de conjugación

La alteración en la conjugación de la bilirrubina es la responsable de varias entidades clínico-patológicas que, aunque de frecuencia no importante, es necesario identificarlas correctamente para establecer con precisión el diagnóstico diferencial de las ictericias.

El defecto de conjugación puede deberse a: 1) disminución, 2) inmadurez, 3) ausencia y 4) inhibición de la glucoronil transferasa.

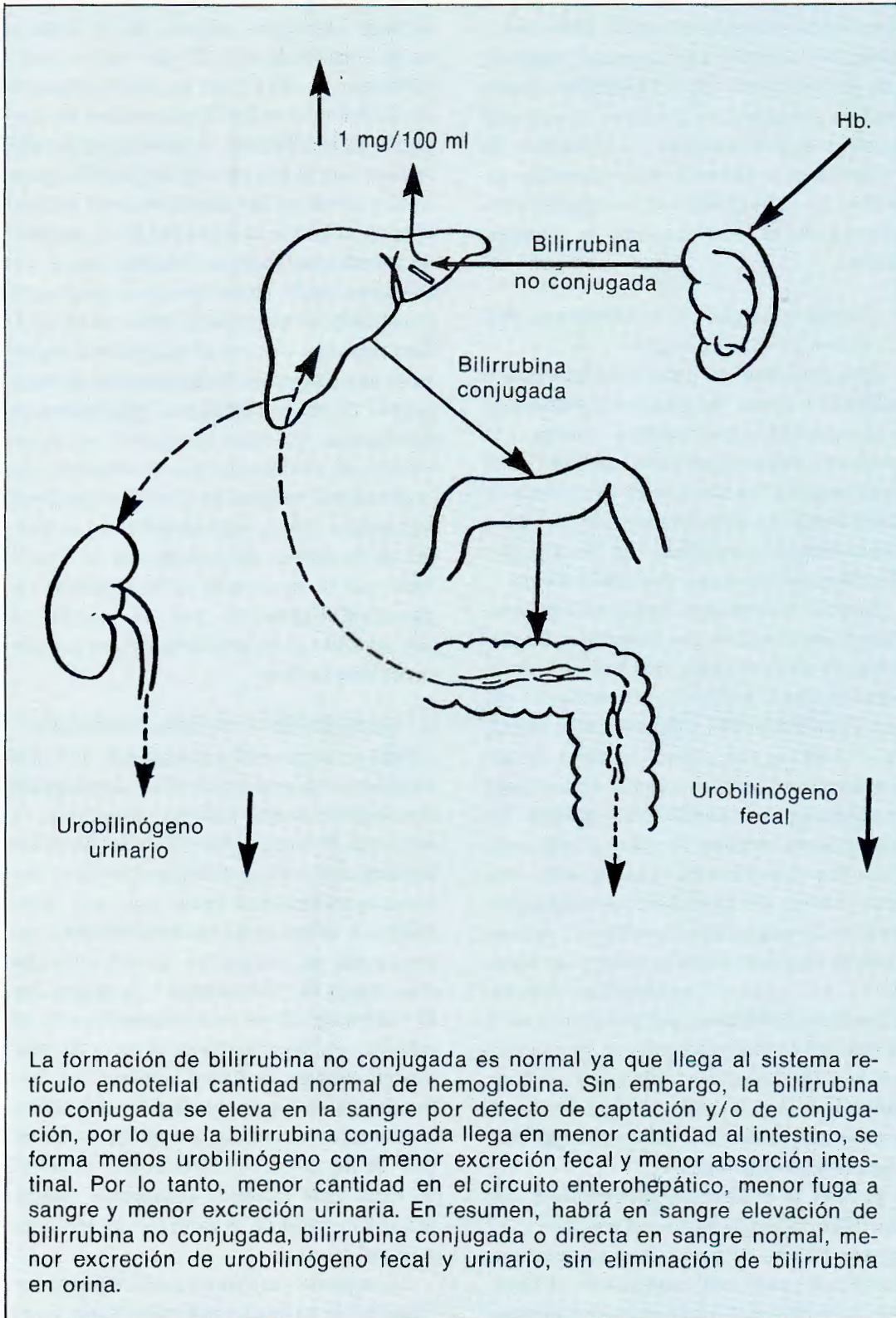
#### 1. Disminución de la glucoronil transferasa

Esta ictericia por elevación de la bilirrubina no conjugada es el resultado de la reducción en la formación de bilirrubina conjugada, lo que condiciona menor cantidad de pigmento biliar en bilis, y por lo tanto, menor formación de urobilinógeno fecal y urinario (véase esquema general de las ictericias por defecto de conjugación en la figura 10). Este es el mecanismo responsable para la hiperbilirrubinemia no conjugada no hemolítica, acolúrica, observada transitoriamente en el recién nacido e intermitentemente en el síndrome de Gilbert ya descrito en líneas anteriores.

#### 2. Inmadurez de la glucoronil transferasa "ictericia fisiológica del recién nacido"

Habitualmente todos los niños recién nacidos presentan ictericia transitoria con elevación de bilirrubina no conjugada de poca cuantía durante los tres o cinco primeros días de vida, que ha sido denominada "ictericia fisiológica del recién nacido". Si en estos casos se agregan procesos como incompatibilidad de eritrocitos, niños prematuros, infecciones, diabetes materna o hipoxia, la frecuencia de estos casos, y sobre todo la magnitud de la hiperbilirrubinemia, será mayor hasta el grado de ocasionar daño cerebral (Kernicterus), habitualmente cuan-

**Fig. 10 Hiperbilirrubinemia no conjugada  
Ictericia por defecto de captación y/o de conjugación**



do la bilirrubinemia es mayor de 15 mg%. La fisiopatología de la ictericia fisiológica del recién nacido está en relación con el retardo en el desarrollo o inmadurez de la glucoronil transferasa en el hígado. Debe recordarse, de acuerdo con estudios recientes, que la inmadurez de la ligandina, puede también participar en la génesis de este síndrome y que el aumento en la ruptura de eritrocitos y el aumento en la absorción intestinal de la bilirrubina no conjugada contribuyen en el incremento de la bilirrubinemia.

### 3. Ausencia de glucoronil transferasa. Síndrome de Crigler-Najjar

Este síndrome se debe a la ausencia o deficiencia severa de glucoronil transferasa y se caracteriza por ictericia intensa, con concentraciones importantes de bilirrubina no conjugada. La ictericia en estos casos se inicia desde los primeros días de la vida y habitualmente condiciona la muerte por "Kernicterus" en pocas semanas o meses.

Estudios interesantes han permitido concluir la existencia de dos variedades del síndrome de Crigler-Najjar que han sido denominados tipo I y tipo II. Los pacientes del tipo I tienen hiperbilirrubinemia más severa, de 17 a 48 mg por 100 ml de suero, lo que condiciona en la casi totalidad de los casos la aparición de "Kernicterus" durante las dos primeras semanas de vida; la bilis prácticamente está incolora, ya que sólo contiene huellas de bilirrubina conjugada. El defecto de conjugación puede ser demostrado *in vivo* por varias pruebas y es transmitido con carácter autosómico recesivo. Un aspecto interesante, por mencionar, es el de que la hiperbilirrubinemia no se modifica por la administración prolongada de fenobarbital, lo cual debe ser tomado como una prueba terapéutica útil para el diagnóstico diferencial con el tipo II.

El tipo II evoluciona generalmente con hiperbilirrubinemia menos severa, de 5 a 22 mg por 100 ml de suero, lo que condiciona que pocos casos evolucionen con "Kernicterus"; la bilis está moderadamente pigmen-

tada ya que contiene glucorónidos de bilirrubina; se transmite con carácter autosómico dominante. Además, como ya quedó señalado, pero es importante repetirlo, el fenobarbital condiciona mejoría de la ictericia en un periodo de 10 a 20 días con la administración de 60 a 120 mg de fenobarbital en 24 horas. Aunque el mecanismo de respuesta al fenobarbital es incierto, se ha observado que el incremento del urobilinógeno fecal y urinario, del glucorónido de bilirrubina en la bilis y la actividad de la glucoronil transferasa, están en relación con el incremento en la inducción de la glucoronil transferasa en el grupo II pero no en el I. Esta respuesta distinta al fenobarbital representa una diferencia fundamental en la patogénesis de estos desórdenes, genéticamente heterógenos. La diferencia podría ser el resultado de alteraciones en la estructura de la glucoronil transferasa y también podrían representar alteraciones genéticas en el control de la síntesis de proteína. Se ha observado que el incremento es la inducción de glucoronil transferasa, está en correlación con aumento en la proliferación del retículo endoplásmico liso.

### 4. Inhibición de la glucoronil transferasa

Esta ictericia está representada por dos variedades: la primera de ellas, denominada hiperbilirrubinemia familiar transitoria, o síndrome de Lucey-Driscoll, es un desorden familiar que involucra habitualmente a mujeres aparentemente sanas que dan nacimiento a niños con hiperbilirrubinemia no conjugada, no hemolítica, severa, con elevado riesgo de "Kernicterus". Se acepta que la fisiopatogenia de esta alteración, está en relación con la presencia en el suero de estas madres durante el último trimestre del embarazo, de un factor no identificado, probablemente un esteroide, que inhibe la actividad de la glucoronil transferasa inclusive *in vitro*. Este esteroide desaparece rápidamente del suero de la madre y del hijo después del parto.

La segunda variedad de ictericia por inhibición de la glucoronil transferasa es la

Fig. 11

	Síndrome de Crigler-Najjar		Síndrome de Gilbert
	Tipo I	Tipo II	
Bilirrubinemia (mg/100 ml)	15-48	5-22	1-6
Bilis	Incolora	Amarillenta con monoglucorónido	Normal con glucorónidos
Urobilinógeno fecal (mg/día)	<10	20-80	Normal bajo
Urobilinógeno urinario	Ausente	Ausente	Disminuido
Glucoronil t.	Ausente	Huellas	Reducida
Kernicterus	Común	Ocasional	Nunca
Principio	Recién nacido	Recién nacido hasta 10 años	Cualquier edad
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Marcada reducción (de 4 a 8 mg)	Reducción a lo normal

ictericia por "leche materna". Se debe a un desorden hereditario, de muy baja frecuencia en niños alimentados al pecho. La ictericia alcanza su máxima intensidad durante los primeros 10 a 20 días después del parto y luego desaparece en el curso de uno o dos meses. Cuando la lactancia se suspende, la ictericia desaparece entre los 3 y 12 días. En su fisiopatogenia se ha invocado la presencia en la leche de las madres de un esteroide: pregnanodiol, que persiste hasta la tercera o duodécima semana de vida y que inhibe a la glucoronil transferasa. Estas madres secretan en la orina un isómero del pregnanodiol durante la lactancia.

En este grupo cabe mencionar que la novobiocina es capaz de inhibir la glucoronil transferasa.

#### Factores que afectan la hiperbilirrubinemia no conjugada

La inanición frecuentemente aumenta la bilirrubinemia no conjugada en sangre. En

el síndrome de Gilbert y otros tipos de hiperbilirrubinemia no conjugada puede aumentar incluso al doble, después de 24 horas de ayuno y regresar a lo normal después de 6 horas de alimentarse. El mecanismo responsable de esta alteración es desconocido, pero por su rapidez, es probable que no se correlacione con la inducción de glucoronil transferasa. Puede estar en relación con el factor competitivo para el transporte hacia el interior del hepatocito entre la bilirrubina y otros aniones orgánicos, tales como ácidos grasos que son liberados durante la inanición. El ejercicio, la infección, los traumatismos, la cirugía y el alcohol aumentan la bilirrubinemia no conjugada, sin que se conozca el mecanismo de su acción. También se ha demostrado que la acidosis disminuye la unión de la bilirrubina con la albúmina, lo que disminuye (aparentemente) la bilirrubina en la sangre por su paso al interior de las células (fig. 12).

La disminución de la bilirrubina no conjugada en el suero se observa con la admi-

**Fig. 12 Hiperbilirrubinemia no conjugada - Factores que la modifican**

Aumenta	Disminuye
Inanición	Corticoides
Ejercicio	Fenobarbital
Septicemia	Sulfonamidas
Alcohol	D.D.T.
Rifamicina	Salicilatos
Novobiocina	Luz azul
A. falvaspídico	Luz ultravioleta
S. colestiográficas	Colestiramine
	Acidosis

nistración de corticoides posiblemente en relación con la disminución de factores hemolíticos. Algunas sustancias químicas reducen la hiperbilirrubinemia no conjugada por dos posibles mecanismos: algunas drogas con aniones orgánicos, como las sulfonamidas y salicilatos, compiten con la bilirrubina por uno o más sitios de unión con las albúminas, por lo que la bilirrubina es desplazada de la albúmina y entra a las células, probablemente por difusión no iónica. En los niños recién nacidos tratados erróneamente con estas drogas, el "Kernicterus" puede presentarse con niveles sanguíneos relativamente bajos de bilirrubina. Otras drogas como el fenobarbital y el D.D.T. disminuyen la bilirrubina no conjugada por incremento en su conjugación. La bilirrubina se descompone con la exposición a luz azul y ultravioleta, por lo que la exposición de pacientes ictericos a la luz solar o luz artificial azul disminuye los niveles de bilirrubina no conjugada después de un lapso de 12 a 48 horas de exposición, produciéndose sustancias incoloras no identificadas (derivados polares de pigmento biliar) que son excretadas a través de bilis y orina; algunos estudios sugieren la menor neurotoxicidad de estos pigmentos de la bilirrubina.

## II. Hiperbilirrubinemia conjugada

Este tipo de ictericia constituye sin duda alguna la que con mayor frecuencia se ve

en la clínica y en la cual intervienen un sinnúmero de alteraciones fisiopatogénicas que hacen de su estudio un ejercicio clínico difícil e interesante. El primer grupo de causas que son capaces de condicionar esta alteración está, en primer lugar, la excreción hepática alterada, que puede deberse a desórdenes hereditarios y adquiridos. Entre los primeros están los síndromes de Dubbin-Johnson y de Rotor, la colestasis intrahepática recurrente (benigna) y la ictericia colestásica del embarazo.

El síndrome de Dubbin-Johnson, denominado también ictericia idiopática crónica, se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada moderada, de evolución crónica y con pigmentación de las células hepáticas. Es consecuencia de una enfermedad hereditaria, con alteración en la excreción de varios aniones orgánicos del hepatocito hacia la bilis; su curso es benigno, no progresivo y no se asocia a ninguna otra forma de hepatopatía o enfermedad biliar. La elevación de la bilirrubina conjugada es discreta, con fluctuaciones, y frecuentemente no se acompaña de ictericia clínica. Aunque la hiperbilirrubinemia se presenta desde el nacimiento, habitualmente se diagnostica hasta que se examina al paciente por alguna otra razón. Varios factores determinan que las hiperbilirrubinemias moderadas en este síndrome se conviertan en intensas, lo que permite la detección clínica fácil de la ictericia. Estos factores son, por ejemplo, el embarazo, la infección, los traumatismos, la administración de contraceptivos orales, etc. Usualmente es de evolución asintomática, aunque en muchos casos se presenta con astenia y adinamia, y en otros puede encontrarse hepatomegalia discreta. Las pruebas de funcionamiento hepático son normales, con la característica elevación tardía de la bromosulfaleína (mayor elevación a los 90 minutos); la colestiografía oral es negativa, debido a que los agentes colestiográficos no se eliminan, ya que tienen el mismo mecanismo de eliminación que la bilirrubina.

En relación al diagnóstico cabe mencio-

nar la anormalidad de las coproporfirinas urinarias. En efecto, en el síndrome de Dubbin-Johnson se excretan cantidades normales de coproporfirina urinaria. Sin embargo, más del 90 por ciento de estas coproporfirinas son en la forma de coproporfirina isómero I, en contraste con los normales en los cuales el 70 por ciento de la coproporfirina es isómero III. Por tanto, el síndrome se relaciona con un defecto en la formación de coproporfirina III. Este síndrome se transmite con carácter autosómico recesivo. Otra particularidad es que el tejido hepático presenta un color negruzco; la arquitectura hepática se conserva normal, observándose gránulos de pigmento café amarillento localizados en los lisosomas de células predominantemente centro lobulillares. El pigmento es consecuencia de un defecto hereditario en la excreción de aniones orgánicos.

En resumen, el diagnóstico del síndrome de Dubbin-Johnson puede efectuarse con cierta facilidad si se sospecha en base a la historia clínica, por la presencia de ictericia crónica, fluctuante, por elevación de bilirrubina conjugada, con pruebas de funcionamiento hepático normales, con disminución de urobilinógeno fecal y urinario, con bilirrubinuria y demostración a los 90 minutos de un pico en la bromosulfaleína. Además, en la orina la demostración de coproporfirinas urinarias totales normales, pero a base en el 90 por ciento del isómero I y, finalmente, la demostración en la biopsia hepática de las alteraciones ya comentadas.

El síndrome de Rotor, también denominado ictericia familiar crónica, fue descrito inicialmente por Rotor y colaboradores en el año de 1948, con características clínicas y fisiopatogénicas similares al Dubbin-Johnson. Sin embargo, existen algunas diferencias que es necesario tomar en cuenta para poder establecer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades. En efecto, uno de los aspectos más importantes es el comportamiento distinto de la bromosulfaleína, ya que en el síndrome de Rotor la desaparición del plasma de la bromosulfaleína y del verde de indocianina está reducida, y el trans-

porte máximo y la capacidad de almacenamiento del verde de indocianina también está reducido. En el síndrome de Dubbin-Johnson la retención de la bromosulfaleína en el plasma a los 45 minutos es normal y el transporte máximo del verde de indocianina se encuentra reducido, pero la capacidad de almacenamiento es normal. Además, en el síndrome de Rotor, la alteración y la excreción urinaria de coproporfirinas se caracteriza fundamentalmente por la presencia de coproporfirina I, pero sólo el 60 por ciento del total. Finalmente, hay que recordar que en la biopsia hepática no se encuentra el color negruzco característico del Dubbin-Johnson que se debe a la presencia de melamina. El síndrome de Rotor se transmite con carácter autosómico recesivo, es poco frecuente, su evolución es benigna y no es progresivo.

#### Colestasis intrahepática

La secreción biliar insuficiente es una entidad clínico-patológica que reconoce múltiples causas, tanto congénitas como adquiridas, de fisiopatología incierta y con manifestaciones clínicas variables. Desde el punto de vista práctico se abordará globalmente. Los mecanismos a través de los cuales se condiciona la ictericia en la colestasis intrahepática son los siguientes:

1. Permeabilidad alterada de los canales biliares como sucede en las colestasis por estradiol.
2. Reabsorción aumentada de la bilis de los conductos biliares lesionados, sin obstrucción, como sucede en la cirrosis biliar primaria.
3. Defectos metabólicos o hereditarios en el aporte de energía para el transporte secretor.
4. Viscosidad de la bilis causada por cambios primarios en la composición de ácidos biliares.

El cuadro clínico es similar al de la obstrucción biliar extrahepática, con la salvedad de la ausencia de dolor. La magnitud de la ictericia, por razones obvias, varía mucho y está en relación con la causa de la

colestasis, la cual puede presentarse como consecuencia de distintas alteraciones: a) durante la fase colestásica "de la hepatitis viral". b) Después de la administración de drogas como cloropromacina y otras, sobre todo cuando existe susceptibilidad a ellas. c) Durante el curso de la cirrosis hepática de cualquier etiología. d) En el postoperatorio. e) En la anemia de células falciformes. f) Consecutiva a lesión hepática alcohólica aguda. g) En algunos desórdenes hereditarios como la colestasis recurrente del embarazo y en la colestasis familiar benigna. Obviamente, el cuadro clínico tendrá variaciones y correlación estrecha con el factor etiológico. Por sobrepasar los límites de este capítulo no considero conveniente abordar el diagnóstico diferencial entre estas entidades, pero sí enfatizar que para establecer el diagnóstico debe contarse con una historia clínica cuidadosa, con la adecuada elección de pruebas de funcionamiento hepático y con estudios de gabinete solicitados e interpretados correctamente.

### Ictericia hepatocelular

En las hiperbilirrubinemias conjugadas sobresale por su frecuencia e importancia clínico-patológica la lesión hepatocelular. En su fisiopatogenia interviene la capacidad de excreción de la bilirrubina conjugada, la cual es índice limitante en el mecanismo global del transporte de la bilirrubina del plasma hasta la bilis.

En la ictericia hepatocelular, la conjugación de la bilirrubina no se lleva a cabo en condiciones normales por la lesión de la célula hepática, lo que justifica la elevación de la bilirrubina no conjugada en el plasma. Sin embargo, cabe mencionar que la reserva funcional del hígado para la conjugación de la bilirrubina es importante, por lo que, con frecuencia, observamos ictericias hepatocelulares sin elevación de la bilirrubina no conjugada. En estos pacientes se encontrará también en la sangre bilirrubina conjugada; la magnitud de su elevación está en relación directamente proporcional con el grado de la lesión hepatocelular. El mecanismo a tra-

vés del cual la bilirrubina directa o conjugada aparece en sangre no se ha precisado, pero se invocan los siguientes mecanismos:

1. Ruptura del canalículo biliar intralobulillar producido por necrosis del hepatocito.
2. Despolarización de la célula hepática, lo que condiciona la excreción de la bilirrubina ya conjugada hacia la sangre en lugar de hacerlo al canal biliar.
3. Oclusión canalicular por tapones biliares o compresión por inflamación de las células hepáticas.
4. Obstrucción de los conductos biliares terminales (colangiolos) por células inflamadas.
5. Permeabilidad canalicular alterada.
6. Acumulación de bilirrubina conjugada en el hepatocito con difusión del pigmento hacia la sangre.

Se sugirió que el aumento en la sangre de la bilirrubina no conjugada o indirecta en la ictericia hepatocelular se favorece por la deconjugación del glucorónido de la bilirrubina en los lisosomas hepáticos con retorno de la bilirrubina no conjugada a la sangre. Finalmente, cabe mencionar que la alteración en la excreción biliar puede producir inhibición retrógrada en la actividad de la glucoronil transferasa y en la captación hepática.

Por lo anteriormente señalado, puede concluirse que en la ictericia hepatocelular, la llegada de bilirrubina conjugada hacia la vía biliar y, por lo tanto, hacia el intestino, es menor, ya que existen varios mecanismos que determinan su escape hacia la sangre. La menor cantidad de bilirrubina que llega al intestino condiciona la menor formación de urobilinógeno fecal y, por tanto, hipocolia o acolia, lo que estará en relación a la magnitud de la lesión hepatocelular. La disminución en la formación de urobilinógeno fecal determina su menor absorción a través del sistema venoso portal, pero al llegar hacia el hígado, no puede ser captado en forma normal por la célula hepática que está lesionada, para enviarlo nuevamente al canal biliar, por lo que se interrumpe el cir-

cuito enterohepático, lo que determina mayor escape del urobilinógeno hacia la sangre, y por ende, mayor eliminación a través de la orina. En resumen, las alteraciones en el metabolismo de los pigmentos biliares en la ictericia hepatocelular, se caracterizan por: elevación de bilirrubina conjugada o directa en la sangre, la indirecta se incrementará solamente si la lesión hepatocelular es importante; disminución de urobilinógeno fecal y exceso de urobilinógeno urinario con presencia de bilirrubina en orina (fig. 13).

#### Obstrucción biliar extrahepática

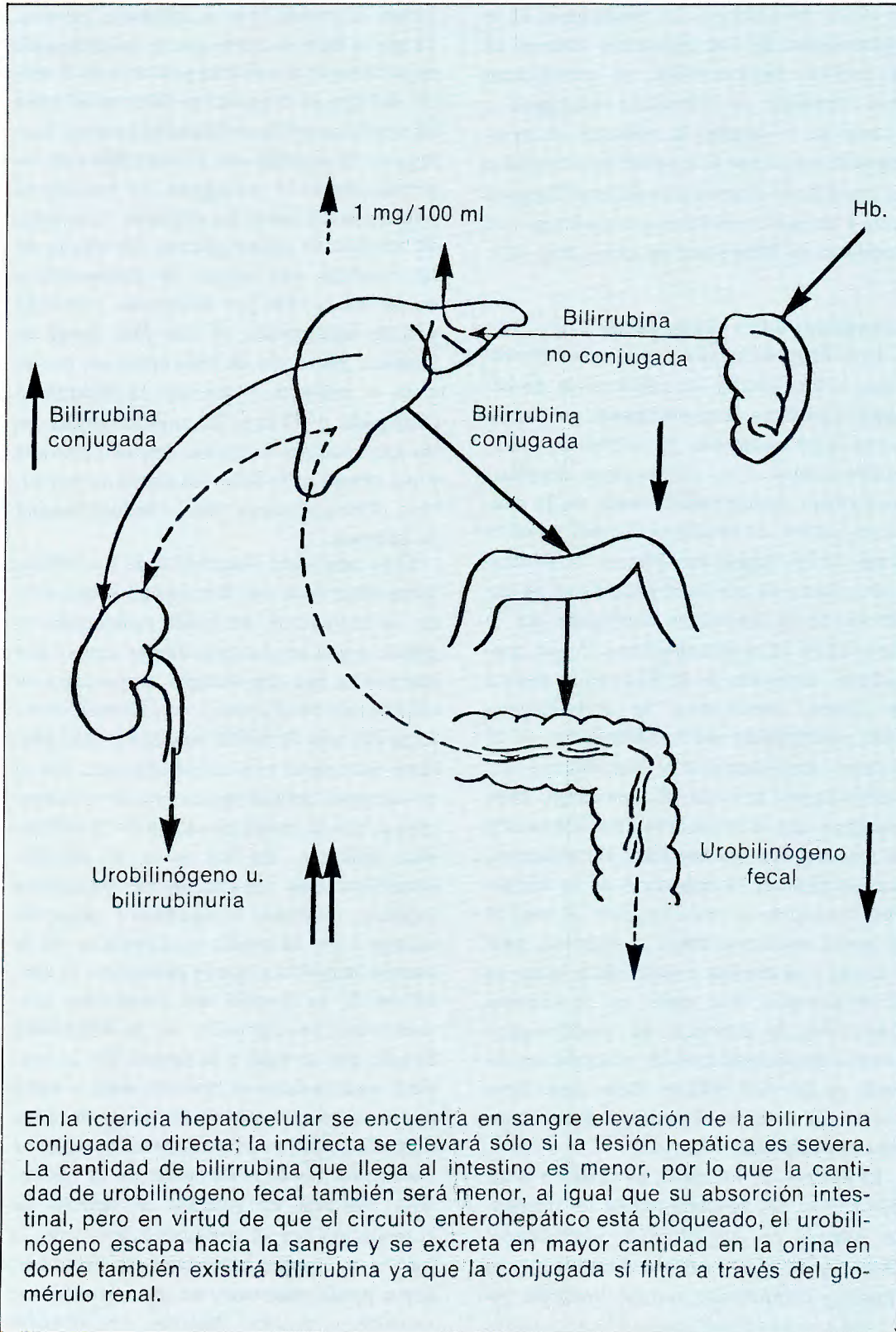
Esta ictericia puede ser incompleta o completa, o bien recibir los calificativos de benigna o maligna respectivamente que se refieren exclusivamente al hecho de estar condicionados o no por proceso neoplásico maligno. Independientemente de la causa, el patrón en la alteración del metabolismo de los pigmentos biliares es idéntico y se caracteriza por la imposibilidad de excreción de la bilirrubina conjugada por la obstrucción biliar extrahepática, lo que condiciona: elevación de la bilirrubina directa en sangre, disminución de urobilinógeno fecal, disminución del urobilinógeno en el circuito enterohepático y disminución del urobilinógeno urinario. Sin embargo, cabe consignar que si existe infección secundaria en vías biliares, las bacterias ahí presentes, pueden efectuar la reducción de la bilirrubina conjugada a urobilinógeno, el cual al no poder excretarse hacia el intestino, pasa a sangre y se excreta a través de la orina en cifras elevadas. Por tanto, en la ictericia obstructiva, la presencia de urobilinógeno urinario aumentado traduce infección secundaria de las vías biliares. Debe recordarse que en la ictericia obstructiva existe también bilirrubinuria (fig. 14).

El análisis de los datos en relación a las alteraciones del metabolismo de los pigmentos biliares en sus distintas posibilidades etiopatogénicas, nos permite concluir que su estudio y comprensión son de innegable valor para precisar los mecanismos a través

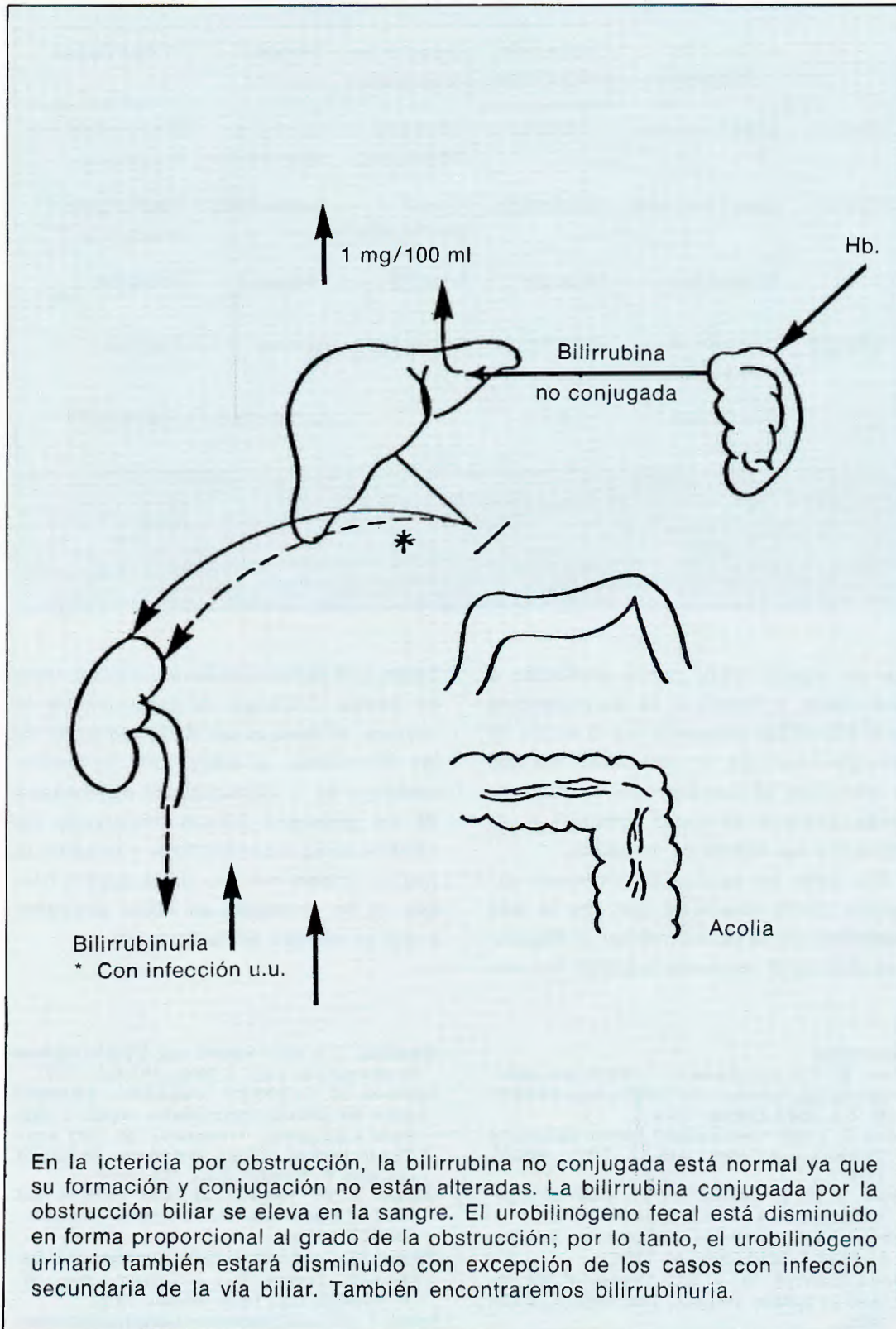
de los cuales se altera y por su utilidad para el diagnóstico diferencial. En este sentido, cabe mencionar, para no incurrir en limitaciones de criterio, que su utilidad es relativa, ya que si bien es cierto que la cuantificación de la bilirrubina indirecta y directa en el suero, definen el diagnóstico diferencial entre las ictericias por hiperbilirrubinemia no conjugada, de aquellas que evolucionan con hiperbilirrubinemia conjugada, no precisan la diferenciación entre las distintas variedades de ictericia de ambos grupos. En efecto, en las ictericias por exceso de producción y en las producidas por defecto de captación y/o de conjugación, el Van Den Bergh es idéntico: elevación de bilirrubina no conjugada o indirecta y normal la bilirrubina conjugada o directa. Lo mismo sucede en las ictericias por excreción hepática alterada y por obstrucción biliar en donde la bilirrubina directa se eleva conservándose normal la indirecta.

Otra limitación diagnóstica de las bilirrubinas observada con frecuencia, sobre todo en las ictericias de evolución prolongada, es debida a que las dos bilirrubinas acaban por elevarse ya que, por ejemplo, en los casos de obstrucción biliar crónica con bilirrubina directa elevada, la célula hepática puede alterarse estructural y/o funcionalmente, con el consecuente defecto secundario de conjugación y, por lo tanto, elevación de la bilirrubina indirecta. En los casos de ictericia hemolítica con elevación de bilirrubina indirecta, en donde el hígado por exceso de trabajo y por la anoxia concomitante de la anemia hemolítica, puede producirse la alteración de la función del hepatocito, perturbándose la excreción de la bilirrubina directa que se fuga a la sangre. En la ictericia hepatocelular es más frecuente y hasta podría aceptarse que en los casos de insuficiencia severa es prácticamente la regla, se encontrará también elevación de la bilirrubina indirecta en relación al defecto de conjugación por el hepatocito lesionado, o bien a la posible asociación de hemólisis, como puede observarse en algunos casos de hepatitis y cirrosis. Además, ya señalaba

**Fig. 13 Hiperbilirrubinemia conjugada  
Ictericia hepatocelular**



**Fig. 14 Hiperbilirrubinemia conjugada  
Ictericia por obstrucción**



En la ictericia por obstrucción, la bilirrubina no conjugada está normal ya que su formación y conjugación no están alteradas. La bilirrubina conjugada por la obstrucción biliar se eleva en la sangre. El urobilinógeno fecal está disminuido en forma proporcional al grado de la obstrucción; por lo tanto, el urobilinógeno urinario también estará disminuido con excepción de los casos con infección secundaria de la vía biliar. También encontraremos bilirrubinuria.

Fig. 15

		Ictericia			
	Pigmento	Exceso de producción	Defecto de conjugación	Hepato-celular	Obstruictiva
Heces	Urobilinógeno	Aumentado	Normal o disminuido	Normal o disminuido	Disminuido o ausente
Orina	Urobilinógeno	Aumentado	Normal o disminuido	Aumentado	Disminuido o ausente ***
	Bilirrubina	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Sangre	Bilirrubina indirecta	Aumentada	Aumentada	Normal **	Normal ****
	Bilirrubina directa	0 *	0	Aumentada	Aumentada

\* En los casos crónicos con anemia importante puede elevarse.  
 \*\* En los casos con insuficiencia importante por conjugación deficiente o hemólisis concomitante, se eleva.  
 \*\*\* Puede estar normal o aumentado si existe infección secundaria en la vía biliar.  
 \*\*\*\* En los casos crónicos, al lesionarse el hepatocito puede elevarse.

que en algunos casos puede producirse a nivel biliar e intestinal la deconjugación de la bilirrubina conjugada por la acción de beta glucoronidasa, lo que condiciona que la bilirrubina al transformarse en indirecta pueda atravesar la pared intestinal e incrementar sus niveles en la sangre.

Por todas las razones anteriormente expuestas puede concluirse que con la sola determinación de las bilirrubinas el diagnóstico diferencial no puede lograrse. Sin em-

bargo, si al evaluar la bilirrubinemia se toma en cuenta el tiempo de evolución de la ictericia, el predominio de la elevación de las bilirrubinas, y sobre todo el análisis completo de la alteración del metabolismo de los pigmentos biliares, incluyendo los cambios en su excreción fecal y urinario, se podrán obtener mayores datos diferenciales que ya he enunciado en líneas anteriores y que se resumen en la figura 15.

**Referencias**

Arias, M. I. y col.: Jaundice: Clinical and pathophysiological features. Gastroenterology (Bockus, H. L.). Third Edition, 1976.  
 Berck, P. y col.: Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome). Am. J. Med., 49:296, 1970.  
 Jinich, B. H.: El enfermo icterico. Editorial Interamericana, S. A., Cuarta Edición, 1978.  
 Johnson, J. D.: Neonatal nonhemolytic jaundice. N. Engl. J. Med., 292:194, 1975.  
 Murray-Lyon, I. M. y col.: Disease of the alimentary system. Jaundice. Brit. Med. J., 2:923, 1976.

Namihisa, T. y col.: Rotor's and Dubbin-Johnson syndromes. N. Engl. J. Med., 297:560, 1977.  
 Ocaranza, M. J.: Ictericia. Diagnóstico diferencial entre sus distintas modalidades, según su etiología y patogenia. Tratamiento en cada caso. Temas para el examen profesional de médico cirujano. F. Méndez Oteo, 493, 1970.  
 Ostrow, J. D.: Jaundice in older children and adults. Algorithms for diagnosis. J.A.M.A., 234:522, 1975.  
 Popper, H. y col.: Cholestasis: Concepts and mechanisms. Bockus, H. L. Gastroenterology. W. B. Saunders Co., Third Edition, 1976.  
 Powel, L. W. y col.: Idiopathic unconjugated hyper-

- bilirubinemia (Gilbert's syndrome). N. Engl. J. Med., 277:1108, 1967.
- Reynolds, B. T.: Jaundice: Medical or Surgical. Ann. Int. Med., 83:114, 1975.
- Schiff, L.: Jaundice. Schiff, L. Disease of the Liver. J. B. Lippincott Co., Fourth Edition, 1975.
- Thaler, M. M.: Jaundice in the newborn. Algorithmic diagnosis of conjugated and unconjugated hyperbilirubinemia. J.A.M.A., 237:58, 1977.
- Toshifumi Kondo y col.: Coproporphyrin isomers in Dubbin-Johnson syndrome. Gastroenterology, 70:1117, 1976.
- Wolpert, E. y col.: Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. N. Engl. J. Med., 296:1099, 1977.